

論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 第 2507 号 氏名 高櫻 明子

論文審査担当者 主査 井上 啓

副査 山岸 正和

和田 隆志



学位請求論文

題 名 Renoprotective effects of atorvastatin compared with pravastatin on progression of early diabetic nephropathy

掲載雑誌名 Journal of Diabetes Investigation, 2015 年掲載予定

近年、高コレステロール血症が慢性腎臓病の進展・増悪に関わることが報告され、脂質降下剤であるスタチン製剤による脂質低下以外の多面的効果による腎保護効果が考えられているが、臨床的な効果については十分解明されていない。そこで、申請者らは早期腎障害を有する糖尿病患者を対象に、2 種類の異なるスタチン製剤による腎症の進展抑制効果を比較検討した。外来通院中の軽度腎障害を有する糖尿病患者で LDL コレステロール(LDL-C)が高値なものを、①栄養指導のみ (D 群 43 名)、②栄養指導+プラバスタチン 10mg/日 (P 群 28 名)、③栄養指導+アトルバスタチン 10mg/日 (A 群 35 名) の 3 群に無作為割付し、1 年間の介入を行った。結果は、LDL-C は A 群で他の 2 群より低下が有意に大きかった。推算糸球体濾過量 (eGFR) の変化は 3 群間で差はないものの、A 群では P 群と比較してシスタチン C (CysC) は 12 か月後が有意に低値、CysC を用いた推算 GFR (eGFR_{Cys}) は有意に高値であった。尿中アルブミン排泄量 (U-Alb/Cr) は A 群では D 群と比較して 12 か月後が有意に低値であった。12 か月間の変化率を従属変数とした重回帰分析では、CysC とはアトルバスタチン投与の有無が関連し、eGFR_{Cys} とはアトルバスタチン投与の有無と LDL-C 変化率とが各々独立して有意に関連していた。以上より、アトルバスタチンはプラバスタチンと比較し腎保護効果が強いことが示され、この差は脂質低下作用と、脂質低下とは独立した作用が寄与していることが推察された。また、本研究においてアトルバスタチンは尿中 Alb 排泄量の低下に先行して eGFR を保持していたが、近年、スタチンによる Nrf2 活性化に伴う抗酸化作用および細胞保護効果は、脂質低下に依存しない多面的効果として報告されており、本研究でもこのような Nrf2 活性化がスタチンによる腎保護効果の一部に関与している可能性を考える。

本研究では、臨床疫学的手法を用いて、軽度腎機能障害を有する糖尿病患者の腎症進展抑制にアトルバスタチンが有用なことを示し、さらにアトルバスタチンの脂質降下作用とは独立した作用による腎保護効果、早期腎症の腎機能評価における CysC や eGFR_{Cys} の有用性を明らかにした。これらの業績は糖尿病の臨床に貢献する優れたものであり、博士学位論文に値するものと評価された。